

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. März 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/023801 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 413/12, (74) Anwälte: FORSTMEYER, Dietmar usw.; Boeters & 263/20 Lieck, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/009858

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. September 2004 (03.09.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 40 485.6 3. September 2003 (03.09.2003) DE  
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MORPHOCHEM AG [DE/DE]; Aktiengesellschaft für Kombinatorische Chemie, Gmunder Strasse 37-37a, 81379 München (DE).  
(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUBSCHWERLEN, Christian [FR/FR]; 15, rue de la Gendarmerie, F-68480 Durmenach (FR). SPECKLIN, Jean-Luc [FR/FR]; 2, rue des Faisans, F-68680 Kembs (FR). SURIVET, Jean, Philippe [FR/FR]; 19, rue Theo Bachmann, F-68300 Saint-Louis (FR). BAESCHLIN, Daniel, K. [CH/CH]; In der Schappe 141, CH-4144 Arlesheim (CH).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

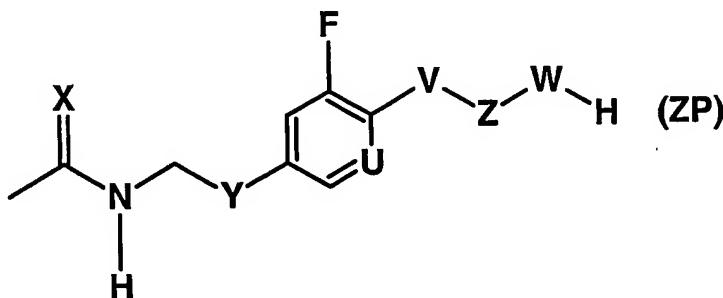
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: INTERMEDIATE PRODUCTS FOR PRODUCING OXAZOLIDINONE-QUINOLONE HYBRIDS

(54) Bezeichnung: ZWISCHENPRODUKTE FÜR DIE HERSTELLUNG VON OXAZOLIDINON-CHINOLON HYBRIDEN



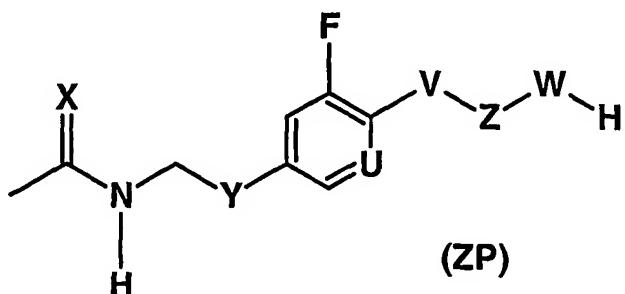
(57) Abstract: The invention relates to intermediate products (ZP) for a novel and efficient synthesis of compounds, wherein the pharmacophores of quinolone and oxazolidinone are linked together by means of a chemically stable linker.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt Zwischenprodukte (ZP) für eine neue und effiziente Synthese von Verbindungen, bei denen die Pharmacophore von Chinolon und Oxazolidinon über einen chemisch stabilen Linker miteinander verknüpft sind.

**Zwischenprodukte für die Herstellung von Oxazolidinon-Chinolon  
Hybriden**

Die vorliegende Erfindung beschreibt Zwischenprodukte (ZP) für eine neue und effiziente Synthese von Endprodukten, bei denen die Pharmakophore von Chinolon und Oxazolidinon über einen chemisch stabilen Linker miteinander verknüpft sind. Endprodukte dieser Art sind in WO 03032962 beschrieben und zeichnen sich durch eine hohe Wirksamkeit gegenüber menschlichen und tierischen Bakterien aus. Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung eine neue und effiziente Synthese dieser Zwischenprodukte sowie der Endprodukte

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (ZP)



wobei

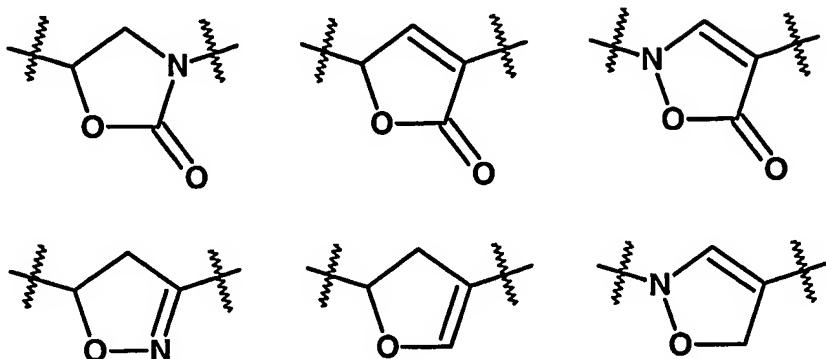
U ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist;

V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ist;

W eine Bindung, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Gruppe der Formel NR<sup>8</sup>, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylen-, Heterocycloalkylen-, Alkylcycloalkylen-, Heteroalkylcycloalkylen-, Arylen-, Heteroarylen-, Aralkylen oder Heteroaralkylengruppe ist;

x ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom ist;

y aus folgenden Gruppen ausgewählt ist:



z eine gegebenenfalls substituierte Alkylen-, Alkenylen-, Alkinyl-, Heteroalkylen-, Cycloalkylen-, Heterocycloalkylen-, Alkylcycloalkylen-, Heteroalkylcycloalkylen-, Arylen-, Heteroarylen-, Aralkylen oder Heteroaralkylengruppe ist;

die Reste R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein gegebenenfalls substituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind;

R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom, ein gegebenenfalls substituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, cycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome,

besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Pentyl-, n-Hexyl- oder 2,2-Dimethylbutyl-Gruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkinyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Bevorzugt weisen Alkenylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Doppelbindungen bzw. Alkinylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Dreifachbindungen auf.

Des weiteren beziehen sich die Begriffe Alkyl, Alkenyl und Alkinyl auf Gruppen, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch ein Halogenatom (bevorzugt F oder Cl) ersetzt sind wie z. B. die 2,2,2-Trichlorethyl-, oder die Trifluormethylgruppe.

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkinyl-Gruppe (z. B. Heteroalkenyl, Heteroalkinyl), in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor-, Selen-, Silizium- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff). Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acylalkyl, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acyloxyalkyl, Carboxyalkylamid oder Alkoxycarbonyloxy.

Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Gruppen der Formeln  $R^a-O-Y^a-$ ,  $R^a-S-Y^a-$ ,  $R^a-N(R^b)-Y^a-$ ,  $R^a-CO-Y^a-$ ,  $R^a-O-CO-Y^a-$ ,

$R^a\text{-CO-O-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-CO-N(R}^b\text{)-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-N(R}^b\text{)-CO-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-O-CO-N(R}^b\text{)-Y}^a\text{-}$ ,  
 $R^a\text{-N(R}^b\text{)-CO-O-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-N(R}^b\text{)-CO-N(R}^c\text{)-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-O-CO-O-Y}^a\text{-}$ ,  
 $R^a\text{-N(R}^b\text{)-C(=NR}^d\text{)-N(R}^c\text{)-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-CS-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-O-CS-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-CS-O-Y}^a\text{-}$ ,  
 $R^a\text{-CS-N(R}^b\text{)-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-N(R}^b\text{)-CS-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-O-CS-N(R}^b\text{)-Y}^a\text{-}$ ,  
 $R^a\text{-N(R}^b\text{)-CS-O-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-N(R}^b\text{)-CS-N(R}^c\text{)-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-O-CS-O-Y}^a\text{-}$ ,  
 $R^a\text{-S-CO-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-CO-S-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-S-CO-N(R}^b\text{)-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-N(R}^b\text{)-CO-S-Y}^a\text{-}$ ,  
 $R^a\text{-S-CO-O-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-O-CO-S-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-S-CO-S-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-S-CS-Y}^a\text{-}$ ,  
 $R^a\text{-CS-S-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-S-CS-N(R}^b\text{)-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-N(R}^b\text{)-CS-S-Y}^a\text{-}$ ,  $R^a\text{-S-CS-O-Y}^a\text{-}$ ,  
 $R^a\text{-O-CS-S-Y}^a\text{-}$ , wobei  $R^a$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$ ,  
eine  $C_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-}$  oder eine  $C_2\text{-C}_6\text{-Alkinylgruppe}$ ;  $R^b$  ein  
Wasserstoffatom, eine  $C_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$ , eine  $C_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-}$  oder  
eine  $C_2\text{-C}_6\text{-Alkinylgruppe}$ ;  $R^c$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$ ,  
eine  $C_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-}$  oder eine  $C_2\text{-C}_6\text{-Alkinylgruppe}$ ;  $R^d$  ein  
Wasserstoffatom, eine  $C_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-}$ , eine  $C_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl-}$  oder  
eine  $C_2\text{-C}_6\text{-Alkinylgruppe}$  und  $Y^a$  eine direkte Bindung, eine  $C_1\text{-C}_6\text{-Alkylen-}$ ,  
eine  $C_2\text{-C}_6\text{-Alkenylen-}$  oder eine  $C_2\text{-C}_6\text{-Alkinylengruppe}$  ist,  
wobei jede Heteroalkylgruppe mindestens ein  
Kohlenstoffatom enthält und ein oder mehrere Wasserstoffatome  
durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können. Konkrete  
Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Methoxy, Trifluormethoxy,  
Ethoxy, n-Propyloxy, iso-Propyloxy, tert-Butyloxy, Methoxy-  
methyl, Ethoxymethyl, Methoxyethyl, Methylamino, Ethylamino,  
Dimethylamino, Diethylamino, iso-Propylethylamino, Methyl-  
aminomethyl, Ethylaminomethyl, Di-iso-Propylaminoethyl, Enol-  
ether, Dimethylaminomethyl, Dimethylaminoethyl, Acetyl,  
Propionyl, Butyryloxy, Acetyloxy, Methoxycarbonyl, Ethoxy-  
carbonyl, N-Ethyl-N-Methylcarbamoyl oder N-Methylcarbamoyl.  
Weitere Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Nitril-,  
Isonitril, Cyanat-, Thiocyanat-, Isocyanat-, Isothiocyanat und  
Alkylnitril-gruppen. Ein Beispiel für eine Heteroalkylengruppe  
ist eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{CH(OH)}-$ .

Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte (z. B. eine cyclische Gruppe, die eine, zwei oder mehrere Doppelbindungen aufweist, wie eine Cycloalkenylgruppe) cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe (bevorzugt 1 oder 2) aufweist, die 3 bis 14 Ringkohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringkohlenstoffatome enthalten. Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich weiterhin auf entsprechende Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind also z. B. cyclische Ketone wie z. B. Cyclohexanon, 2-Cyclohexenon oder Cyclopentanon. Weitere konkrete Beispiele für Cycloalkylgruppen sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Spiro[4.5]-decanyl-, Norborny-, Cyclohexyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexadienyl-, Decalinyl-, Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Tetralin-, Cyclopentylcyclohexyl-, Fluorcyclohexyl- oder die Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ringkohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heterocycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen. Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Piperidyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Urotropinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrothiophenyl-, Tetrahydropyranyl-,

Tetrahydrofuryl- oder 2-Pyrazolinyl-Gruppe sowie Lactame, Lactone, cyclische Imide und cyclische Anhydride.

Der Ausdruck Alkylcycloalkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen enthalten, z. B. Alkylcycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Alkylcycloalkenyl-, Alkenylcycloalkyl- und Alkinylcycloalkylgruppen. Bevorzugt enthält eine Alkylcycloalkylgruppe eine Cycloalkylgruppe, die einen oder zwei Ringsysteme aufweist, welche 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome enthalten und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroalkylcycloalkyl bezieht sich auf Alkylcycloalkylgruppen, wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heteroalkylcycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringsysteme mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen und eine oder zwei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl oder Heteroalkylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylheterocycloalkyl, Alkylheterocycloalkenyl, Alkenylheterocycloalkyl, Alkinylheterocycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Heteroalkylheterocycloalkyl und Heteroalkylheterocycloalkenyl, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, und 6 bis 14 Ringkohlenstoffatome, vorzugsweise 6 bis 10 (insbesondere 6)

Ringkohlenstoffatome enthält. Der Ausdruck Aryl (bzw. Ar) bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub>, oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, 2-Fluorphenyl, Anilinyl-, 3-Nitrophenyl oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, und 5 bis 14 Ringatome, vorzugsweise 5 bis 10 (insbesondere 5 oder 6) Ringatome enthält und ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefel-Ringatome (bevorzugt O, S oder N) enthält. Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub>, oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Phenylpyrrolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Isoxazolyl-, Indazolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Purinyl-, Carbazolyl-, Acridinyl-, Pyrimidyl-, 2,3'-Bifuryl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl-Gruppen.

Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- als auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Cycloalkylgruppen enthalten, wie z. B. Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Arylalkinyl-, Arylcycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Alkylarylcycloalkyl- und Alkylarylcycloalkenylgruppen. Konkrete Beispiele für Aralkyle sind Toluol, Xylool, Mesitylen, Styrol, Benzylchlorid, o-Fluortoluol, 1H-Inden, Tetralin, Dihydronaphthaline, Indanon, Phenylcyclopentyl, Cumol, Cyclohexylphenyl, Fluoren und Indan. Bevorzugt enthält

eine Aralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Aralkyl-gruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, d. h. auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocyclo-alkylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine Heteroaralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit 5 oder 6 bis 10 Ringkohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, wobei 1, 2, 3 oder 4 dieser Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sind.

Beispiele sind Arylheteroalkyl-, Arylheterocycloalkyl-, Aryl-heterocycloalkenyl-, Arylalkylheterocycloalkyl-, Arylalkenyl-heterocycloalkyl-, Arylalkinylheterocycloalkyl-, Arylalkyl-heterocycloalkenyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl-, Heteroarylalkinyl-, Heteroarylheteroalkyl-, Heteroarylcyclo-alkyl-, Heteroarylcloalkenyl-, Heteroarylheterocycloalkyl-, Heteroarylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkylheteroalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylheteroalkylcycloalkenyl- und Heteroaryl-

heteroalkylheterocycloalkyl-Gruppen, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind. Konkrete Beispiele sind die Tetrahydroisochinolinyl-, Benzoyl-, 2- oder 3-Ethylindolyl-, 4-Methylpyridino-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 4-Ethoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Carboxyphenylalkylgruppe.

Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcyclo-alkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind.

Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Dieser Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Heteroalkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> Cycloalkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> Heterocycloalkyl-, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> Aryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> Heteroaryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> Aralkyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub> Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

Die in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Verbindungen können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des Weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst. Des

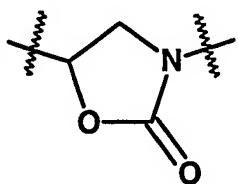
weiteren sind von der vorliegenden Erfindung alle tautomeren Formen der beschriebenen Verbindungen umfasst.

Bevorzugt ist U eine CH-Gruppe.

Wiederum bevorzugt sind R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> Wasserstoffatome.

Weiter bevorzugt ist V ein Sauerstoffatom.

Des weiteren bevorzugt weist Y die folgende Formel auf:



Weiter bevorzugt ist W ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Gruppe der Formel NR<sup>8</sup>, eine gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkylen-, Heteroalkylcycloalkylen-, Heteroarylen- oder Heteroaralkylengruppe, wobei das an die Gruppe W gebundene H-Atom vozugsweise an ein Sauerstoffatom, Schwefelatom oder ein Stickstoffatom gebunden ist.

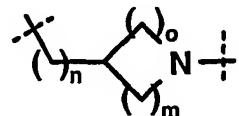
Weiter bevorzugt ist W eine gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkylengruppe, die einen Ring mit 4, 5, 6 oder 7 Ringatomen enthält; insbesondere ist W durch eine OH-Gruppe substituiert.

Wiederum bevorzugt ist Z eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-4</sub> Alkylengruppe.

Insbesondere bevorzugt ist Z eine CH<sub>2</sub> oder eine CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> Gruppe.

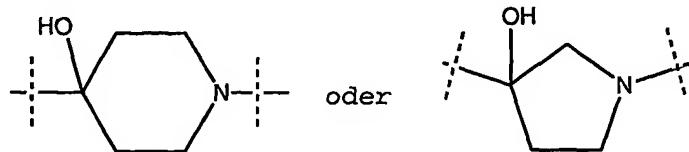
Weiter bevorzugt ist W eine Piperidinyl- oder eine Pyrrolidinylgruppe, wobei diese Gruppen gegebenenfalls durch eine OH, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, OSO<sub>3</sub>H oder eine Heteroalkylgruppe, die mindestens eine OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> oder COOH Gruppe trägt (insbesondere eine OH-Gruppe), substituiert sein können.

Besonders bevorzugt sind Z-W zusammen eine Gruppe der Formel:

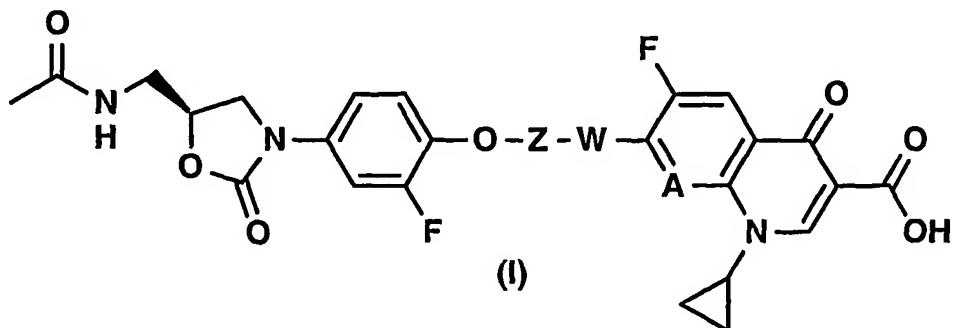


wobei n gleich 1 oder 2, m gleich 1 oder 2 und o gleich 1 oder 2 ist wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch eine OH, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, OSO<sub>3</sub>H oder eine Heteroalkylgruppe, die mindestens eine OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> oder COOH Gruppe trägt, substituiert sein kann.

Besonders bevorzugt weist W die folgende Struktur auf:



Verbindungen der Formel (ZP) können bei der Synthese von Verbindungen der Formel (I)

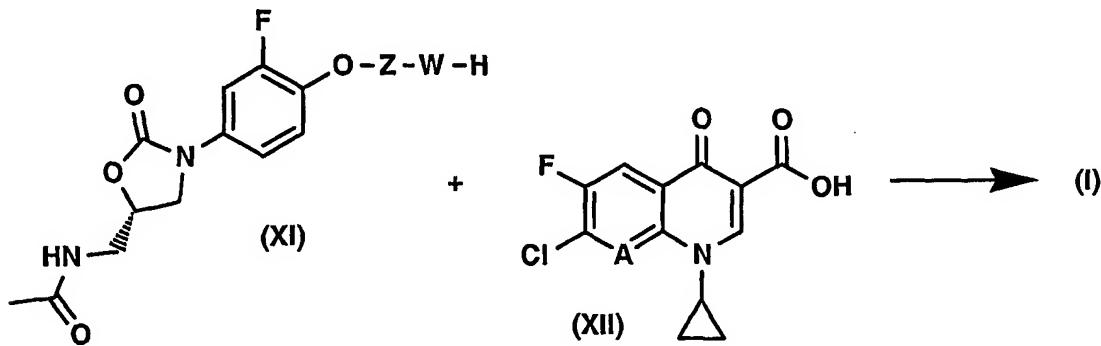


verwendet werden,

wobei Z eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-4</sub> Alkylengruppe, A ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe und W eine

gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkylengruppe ist, welche mindestens ein Stickstoffatom enthält und wobei der Chinolinrest an dieses Stickstoffatom gebunden ist.

Verbindungen der Formel (I) können wie folgt hergestellt werden:

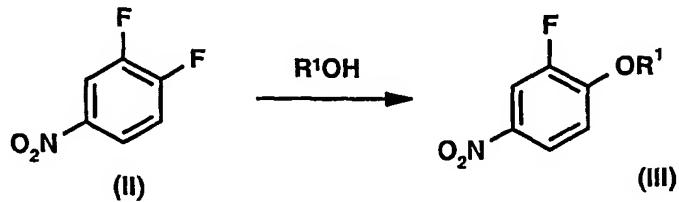


wobei Verbindung (XI) eine Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung ist und Verbindung (XII) bevorzugt in Form eines Bor-Komplexes (z.B. als Bordiacetat-Komplex) eingesetzt wird.

Die bevorzugten Reaktionsbedingungen für diesen Schritt sind: N-Methylpyrrolidon, Trimethylsilylchlorid, Hünig Base oder  $K_2CO_3$ ,  $80^\circ C$ .

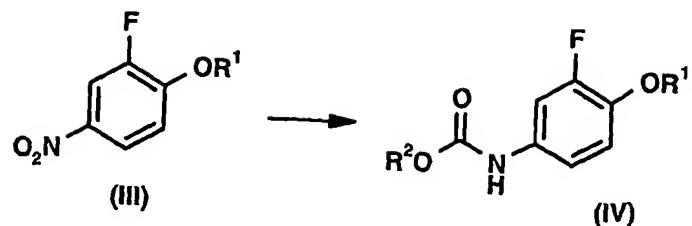
Erfnungsgemäße Verbindungen können z.B. über folgenden Syntheseweg hergestellt werden:

Stufe 1:

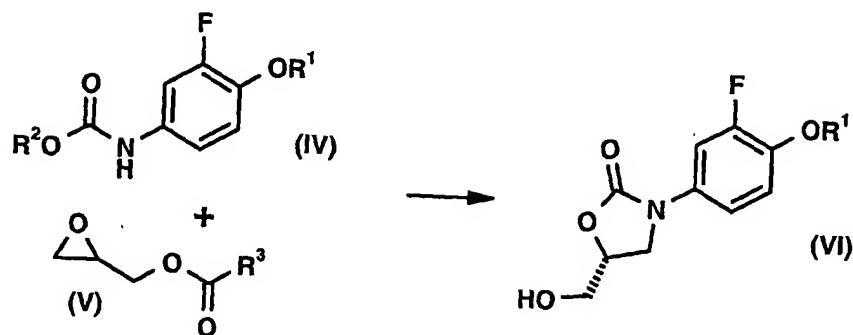


Stufe 2:

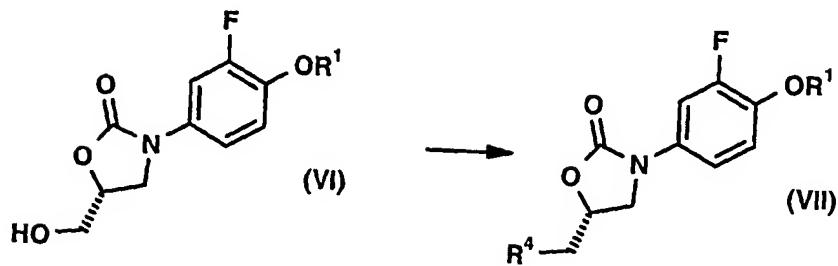
13



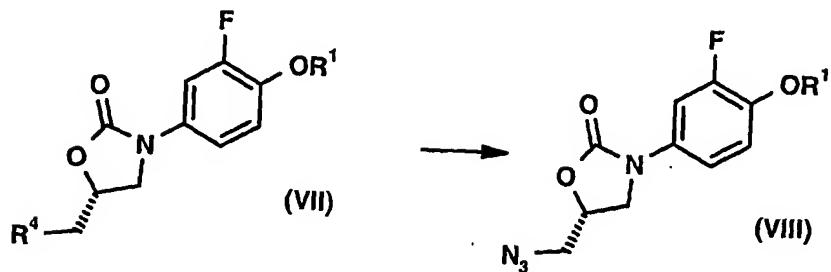
Stufe 3:



Stufe 4:

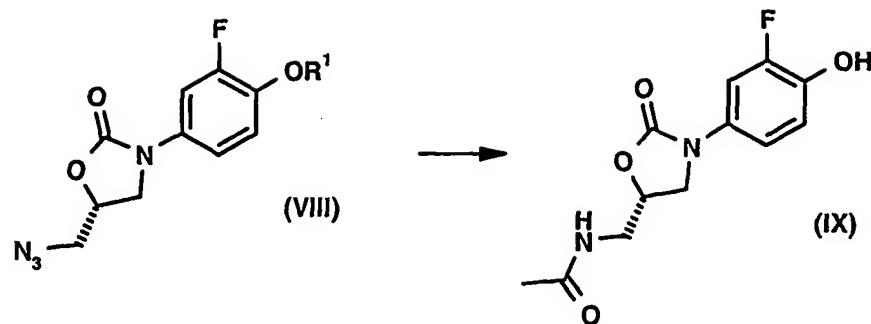


Stufe 5:

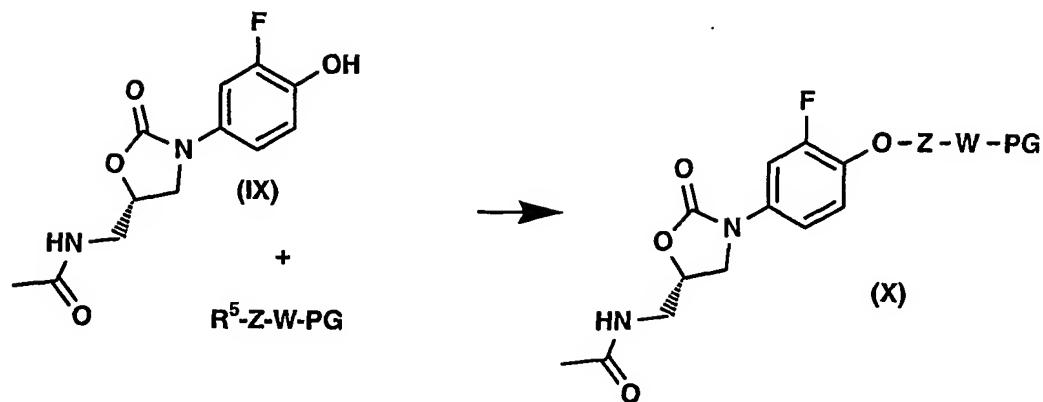


Stufe 6:

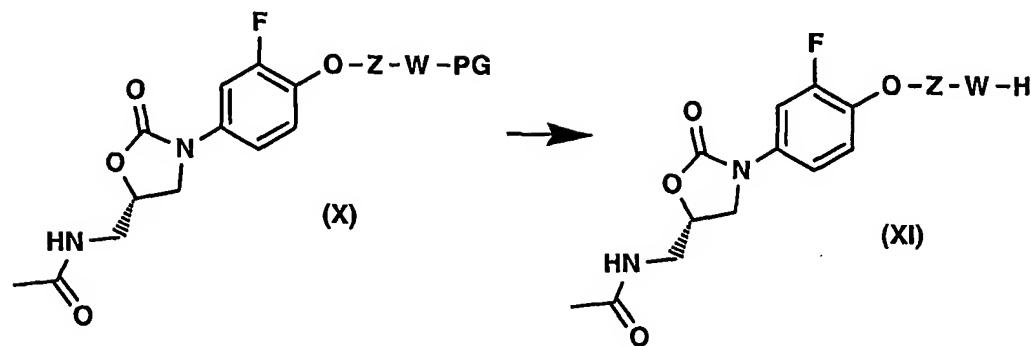
14



## Stufe 7:



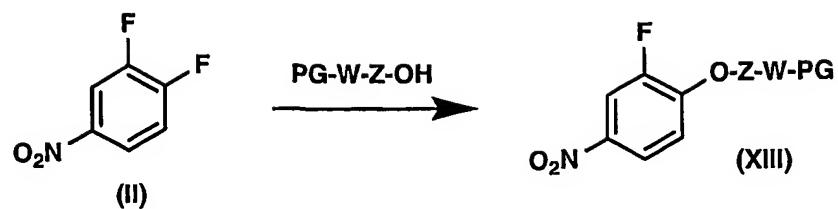
## Stufe 8:



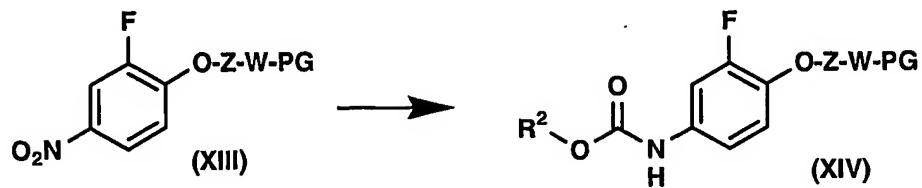
Alternativ können Verbindungen der Formel (ZP) bzw. (XI) durch folgenden Syntheseweg hergestellt werden:

## Stufe 1:

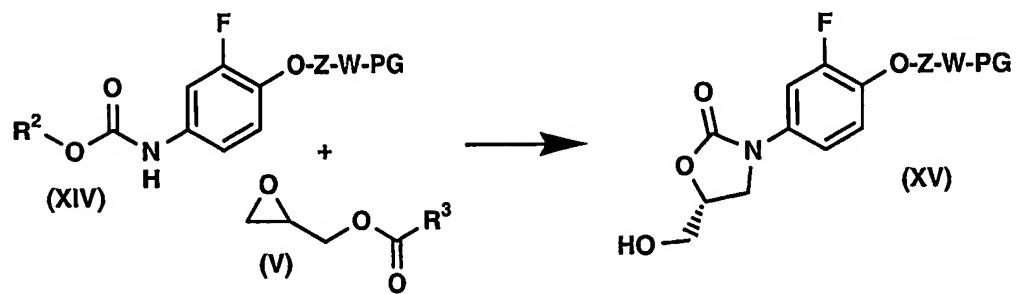
15



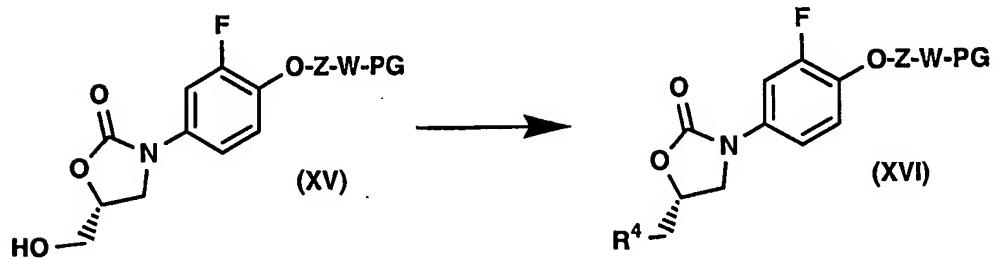
Stufe 2:



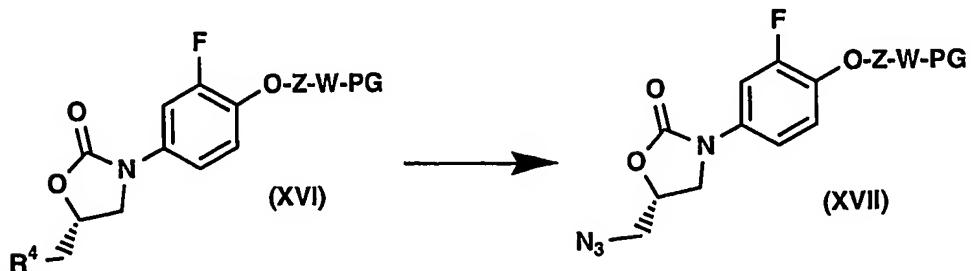
Stufe 3:



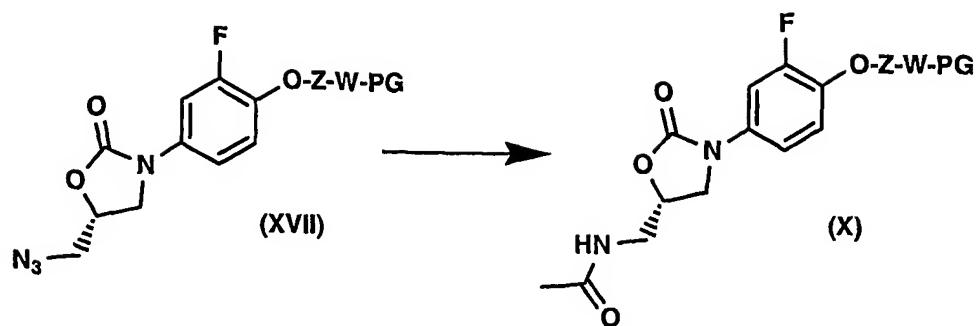
Stufe 4:



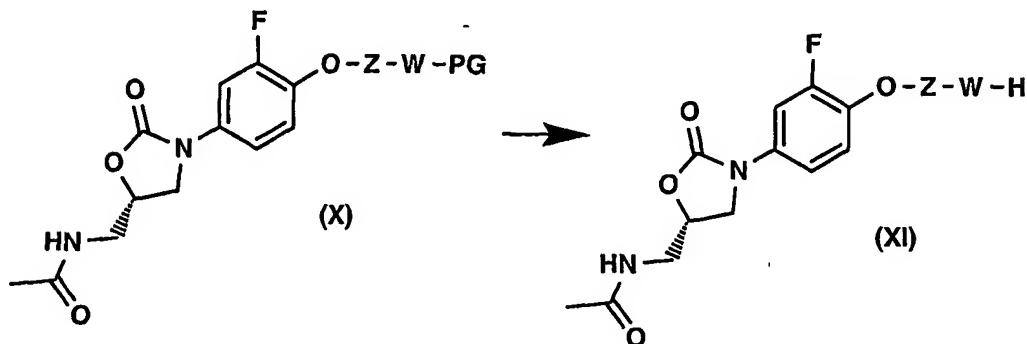
Stufe 5:



Stufe 6:



Stufe 7:



Wenn bei diesem Syntheseweg als Schutzgruppe PG die Cbz-Schutzgruppe gewählt wird, entfällt Stufe 7, da dann bei Stufe 6 direkt Verbindung (XI) entsteht.

Dabei sind:

PG eine an sich übliche Schutzgruppe für Amine; insbesondere eine Benzyloxycarbonyl- (Cbz-) Gruppe;

$R^1$  eine gegebenenfalls substituierte Benzyl- (z. B. p-Methoxybenzyl) oder Allylgruppe;

$R^2$  eine  $C_{1-4}$  Alkyl, eine Allyl oder eine Benzylgruppe;

$R^3$  eine  $C_{1-4}$  Alkylgruppe;

$R^4$  eine Mesyloxy-, Tosyloxy-, Triflyloxy- oder Texyloxygruppe oder ein Chlor-, Brom- oder Iodatom und

$R^5$  eine Mesyloxy-, Tosyloxy-, Triflyloxy- oder Texyloxygruppe oder ein Chlor-, Brom- oder Iodatom.

Schutzgruppen sind dem Fachmann bekannt und z. B. in P. J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994 sowie in T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1999 beschrieben. Gängige Aminoschutzgruppen sind z. B. *t*-Butyloxycarbonyl- (Boc), Benzyloxycarbonyl- (Cbz, Z), Benzyl- (Bn), Benzoyl- (Bz), Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc), Allyloxycarbonyl- (Alloc), Trichlorethyloxycarbonyl- (Troc), Acetyl- oder Trifluoracetylgruppen.

Wiederum bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine Benzylgruppe.

Des weiteren bevorzugt ist R<sup>2</sup> eine Benzylgruppe.

Weiter bevorzugt ist R<sup>3</sup> eine n-Propylgruppe.

Wiederum bevorzugt ist R<sup>4</sup> eine Mesyloxygruppe.

Des weiteren bevorzugt ist R<sup>5</sup> eine Mesyloxygruppe.

Bevorzugte Reaktionsbedingungen für den ersten Syntheseweg sind:

Für Stufe 1: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Kaliumhydroxid, Raumtemperatur;

Für Stufe 2: Wasserstoff/Pt/C; anschliessend Cbz-Cl, NaHCO<sub>3</sub>, Aceton/Wasser; beides bei Raumtemperatur;

Für Stufe 3: (R)-Glycidylbutyrat (V), n BuLi, -60°C bzw. LDA, -15°C;

Für Stufe 4: Methylsulfonylchlorid, Triethylamin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

Für Stufe 5: NaN<sub>3</sub> in DMF, katalytische Mengen Bu<sub>4</sub>NI, 90°C;

Für Stufe 6: Wasserstoff/Pd(OH)<sub>2</sub>, THF, MeOH; anschliessend AcOH, Ac<sub>2</sub>O; beides bei Raumtemperatur;

Für Stufe 7: Dimethylformamid (DMF), Natriumhydrid, 70°C;

Für Stufe 8: H<sub>2</sub>/Pd (OH)<sub>2</sub>, THF, Methanol, Raumtemperatur;

Bevorzugte Reaktionsbedingungen für den zweiten Syntheseweg sind:

Für Stufe 1: Mitsunobu Reaktion oder Base (z.B. NaH), DMF,  
Tosylat von PG-W-Z-OH;

Für Stufe 2: Wasserstoff/Pt/C; anschliessend Cbz-Cl, NaHCO<sub>3</sub>,  
Aceton/Wasser; beides bei Raumtemperatur oder Sn,  
HCl;

Für Stufe 3: (R)-Glycidylbutyrat (V), n BuLi, -60°C bzw. LDA,  
-15°C;

Für Stufe 4: Methylsulfonylchlorid, Triethylamin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

Für Stufe 5: NaN<sub>3</sub> in DMF, katalytische Mengen Bu<sub>4</sub>NI, 90°C;

Für Stufe 6: Wasserstoff/Pd(OH)<sub>2</sub>, THF, MeOH; anschliessend AcOH,  
Ac<sub>2</sub>O; beides bei Raumtemperatur;

In den folgenden Beispielen wird die Synthese von Verbindungen der Formel (ZP) sowie deren Verwendung zur Synthese von Verbindungen der Formel (I) beschrieben.

### Beispiele

Beispiel 1:

7-(4-{4-[*(5S*)-5-(Acetylaminomethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenoxyethyl}-4-hydroxypiperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure:

Stufe 1: (4-Benzylxy-3-fluorphenyl)-carbaminsäurebenzylester:

Eine Mischung aus 34.9g 1-Benzylxy-2-fluor-4-nitrobenzol (W003064413) (MW:247.28, 141mmol) und 340mg Platin (5% auf Aktivkohle) in 350ml Essigester wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei RT und Normaldruck gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels HPLC verfolgt und die Reaktion war nach 20h beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat unter reduziertem Druck zur Trockene einrotiert. Der ölige Rückstand wurde in 500ml Aceton gelöst und mit 250ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung und 17.5g Natriumhydrogencarbonat (MW: 84.01, 208mmol) versetzt. Die Mischung wurde auf 5°C gekühlt und 26.08g Benzylchloroformiat (MW:170.59, 152mmol) zugetropft. Die Mischung wurde anschliessend 2h bei RT gerührt und der Reaktionsverlauf mittels DC (Hexan/Essigester 3:1) verfolgt. Das Aceton wurde unter verminderter Druck entfernt, der Rückstand mit 500ml Wasser versetzt, und der Feststoff abfiltriert. Die Kristalle wurden mit 500ml Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 48.05g, 95.8%. MS: 352.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 350.8, ( $M-H$ )<sup>-</sup>. Methode: ESI<sup>+</sup>, ESI<sup>-</sup>.

Stufe 2: (5R)-3-(4-benzyloxy-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on:

Eine gerührte Lösung von 17.5g (4-Benzylxy-3-fluorphenyl)-carbaminsäurebenzylester (MW: 351.38, 50mmol) in 30ml trockenem Tetrahydrofuran wurde mit einem Trockeneis/ Aceton-Bad auf -78°C gekühlt. 22.8ml einer 2.3M n-Butyllithium Lösung in n-Hexan (52.5mmol) wurden zugetropft und die Reaktionsmischung wurde bei -78°C für 15 min gerührt. 7.92g R(-)-Glycidylbutyrat (MW: 144.17, 60mmol) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde mittels HPLC verfolgt, anschließend mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gequenched und mit 100ml Essigester verdünnt. Die organische Phase wurde mit 200ml Wasser und 200ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter verminderter Druck eingeengt. Der Rückstand wurde aus 200ml Essigester/Hexan (1/1) kristallisiert. Der erhaltene Feststoff wurde aus 150ml Essigester/Dichlormethan (9/1) rekristallisiert. Die farblosen Kristalle wurden gesammelt und getrocknet. Ausbeute: 10.4g, 65.5%. MS: 318.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. Methode: ESI<sup>+</sup>.

Stufe 3: (5S)-5-Azidomethyl-3-(4-benzyloxy-3-fluorphenyl)-oxazolidin-2-on:

Eine Mischung aus 10g (5R)-3-(4-Benzylxy-3-fluorphenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-on (MW: 317.32, 31.51mmol) und 4.78g Triethylamin (MW: 101.19, 47.26mmol) in 300ml Dichlormethan wurden unter Rühren bei 10°C mit 4.32g Methansulfonylchlorid (MW: 114.55, 37.82mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei RT für 1h gerührt und der Reaktionsverlauf mittels DC (Essigester/Hexan 1/1) verfolgt. Die Reaktion wurde mit 100ml Wasser gequenched und die organische Phase mit 100ml

gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter reduziertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in 100ml Dimethylformamid gelöst und 5.12g Natriumazid (MW: 65.01, 78.7mmol) und eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Die Suspension wurde bei 90°C über Nacht gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels HPLC verfolgt. Das Dimethylformamid wurde unter verminderterem Druck abrotiert, der Rückstand in 200ml Dichlormethan gelöst und die organische Phase nacheinander mit 100ml Wasser und 100ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Dichlormethanolösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat unter verminderterem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde aus 150ml Essigester/Hexan 1/1 kristallisiert. Ausbeute: 10.4g, 97%. MS: 343.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. Methode: ESI<sup>+</sup>.

Stufe 4: N-[ (5S)-{3-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)}-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamid:

Eine Suspension von 10.4g (5S)-5-Azidomethyl-3-(4-benzyloxy-3-fluorphenyl)oxazolidin-2-on (MW: 342.33, 30.38mmol) und 1.5g Palladium (10% auf Aktivkohle) in 400ml einer 1:1 Methanol:Essigester Mischung wurde bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre für zwei Tage gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat unter verminderterem Druck verdampft. Der Rückstand wurde in 100ml Essigsäure gelöst und mit 3.72g Essigsäureanhydrid (MW: 102.09, 36.45mmol) versetzt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck verdampft und der Rückstand aus einer 1:1 Essigester: Hexane Mischung rekristallisiert. Ausbeute: 6.76g, 83%. MS: 269.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 267.3, ( $M-H$ )<sup>-</sup>. Methode: ESI<sup>+</sup>, ESI<sup>-</sup>.

Stufe 5: 4-{4-[(5S)-5-(Acetylaminomethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenoxyethyl}-4-hydroxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester:

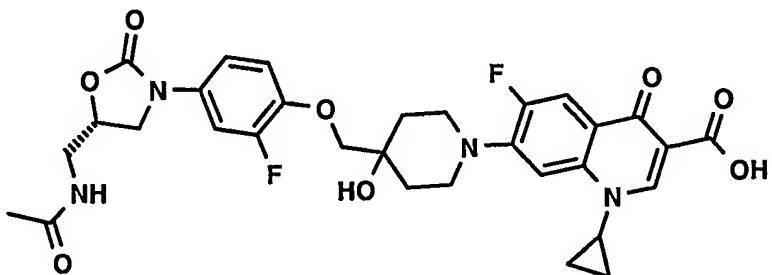
Eine Suspension von 22.72g 1-Oxa-6-aza-spiro[2.5]octan-6-carbonsäurebenzylester (WO9803507) (MW: 247.29, 92mmol), 21.45g N-[(5S)-{3-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)}-2-oxo-oxazolidin-5-yl-methyl]-acetamid (MW: 268.246, 80mmol) und 16.58g Kaliumcarbonat (MW: 138.20, 120mmol) in 150ml Dimethylformamid wurde bei 100°C für 7h gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (Dichlormethan/Methanol 9:1) verfolgt. Das Dimethylformamid wurde unter verminderter Druck verdampft und der Rückstand in 600ml einer 9:1 Mischung von Dichloromethan:Methanol gelöst. Die organische Phase wurde mit 400ml Wasser und 400ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat mit 250ml Essigester verdünnt. Die Mischung wurde unter verminderter Druck auf ein Endvolumen von 400ml eingeengt. Die Mischung wurde bei RT über Nacht gerührt. Die Kristalle wurden anschliessend filtriert und nacheinander mit 150ml Essigester und 100ml Pentan gewaschen. Ausbeute: 31.65g, 76.7%. MS: 516.8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Methode: ESI<sup>+</sup>.

Stufe 6: N-[(5S)-3[3-Fluor-4-(4-hydroxypiperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamid:

Eine Suspension von 31g 4-{4-[(5S)-5-(Acetylaminomethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-2-fluorphenoxyethyl}-4-hydroxypiperidin-1-carbonsäurebenzylester (MW: 515,54 60.13mmol) und 2.5 g Palladium (10% auf Aktivkohle) in 310ml Methanol und 150ml Essigester wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre für 4h gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (Essigester) verfolgt. Die Suspension wurde mit 300ml Methanol verdünnt, auf 40°C erwärmt, und der Katalysator über ein Glasfaser Filterpapier abfiltriert. Das Filtrat wurde auf 150ml eingeengt, mit 300ml Essigester verdünnt und wiederum auf 200ml

eingeengt. 200ml Diethylether wurden zugegeben und die Suspension unter Rühren auf 0°C gekühlt. Der Feststoff wurde gesammelt und getrocknet. Ausbeute: 21.6g, 94.3%. MS: 382.6 (M+H)<sup>+</sup>, Methode: ESI<sup>+</sup>.

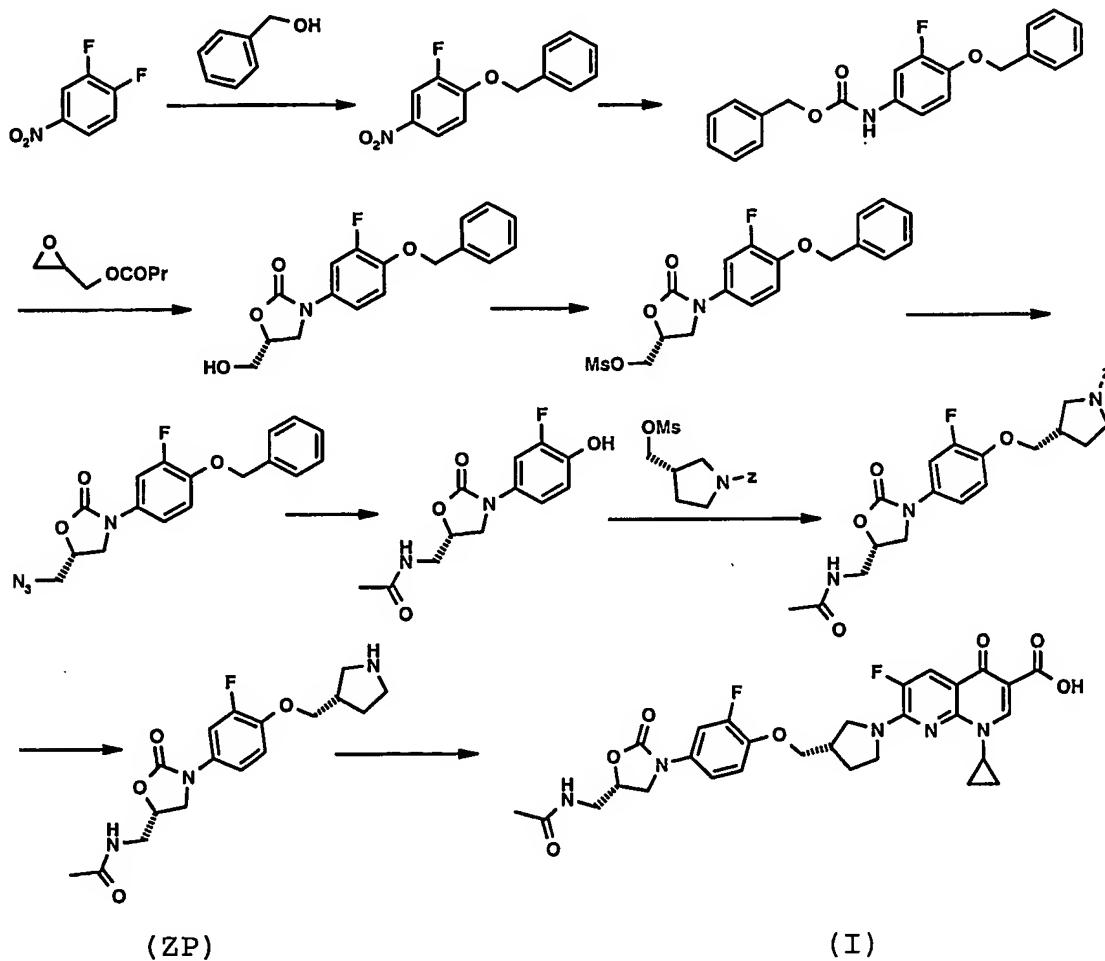
Stufe 7: 7-(4-{4-[{(5S)-5-(Acetylaminomethyl)-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-2-fluorophenoxy]methyl}-4-hydroxypiperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure



Eine Lösung von 60g N-[{(5S)-3[3-Fluor-4-(4-hydroxypiperidin-4-ylmethoxy)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}]-acetamid ( $C_{18}H_{24}FN_3O_5$ , MW: 381.40 0.157 mol) und 26.87ml Ethyl-diisopropylamin (MW: 129.25, 0.157 mol) in 300ml N-Methylpyrrolidin-2-on wurde mit 67.81g 7-Chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure-Bordiacetat-Komplex (MW: 410.57, 0.165 mol) versetzt und die Mischung 5h bei 80°C gerührt. Das N-Methylpyrrolidin-2-on wurde unter verminderter Druck einrotiert und der Rückstand in 300ml Methanol gelöst. Trockener Chlorwasserstoff wurde für 30 min bei 10°C durch die Lösung geleitet. Die Lösung wurde bei RT gerührt, wobei ein gelber Feststoff ausgefallen ist. Die Umwandlung des Borkomplexes in die freie Säure wurde mittels HPLC verfolgt. Die Mischung wurde mit 300ml Essigester (Ethylacetat) verdünnt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit 100ml Essigester/Methanol (8/2) und 100ml Essigester gewaschen. Der gelbe Feststoff wurde getrocknet, wobei 86.4g eines gelben Feststoffes zurückblieben. Der Feststoff wurde in 200ml

Dimethylsulfoxid bei 40°C gelöst und die gelbe Lösung unter Röhren in 1000ml Wasser gegeben. Der gelbe Feststoff wurde gesamelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 73g, 74.5%. MS: 627.8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 625.8 ( $M+H$ )<sup>-</sup>, Methode: ESI<sup>+</sup>, ESI<sup>-</sup>.

### Beispiel 2:



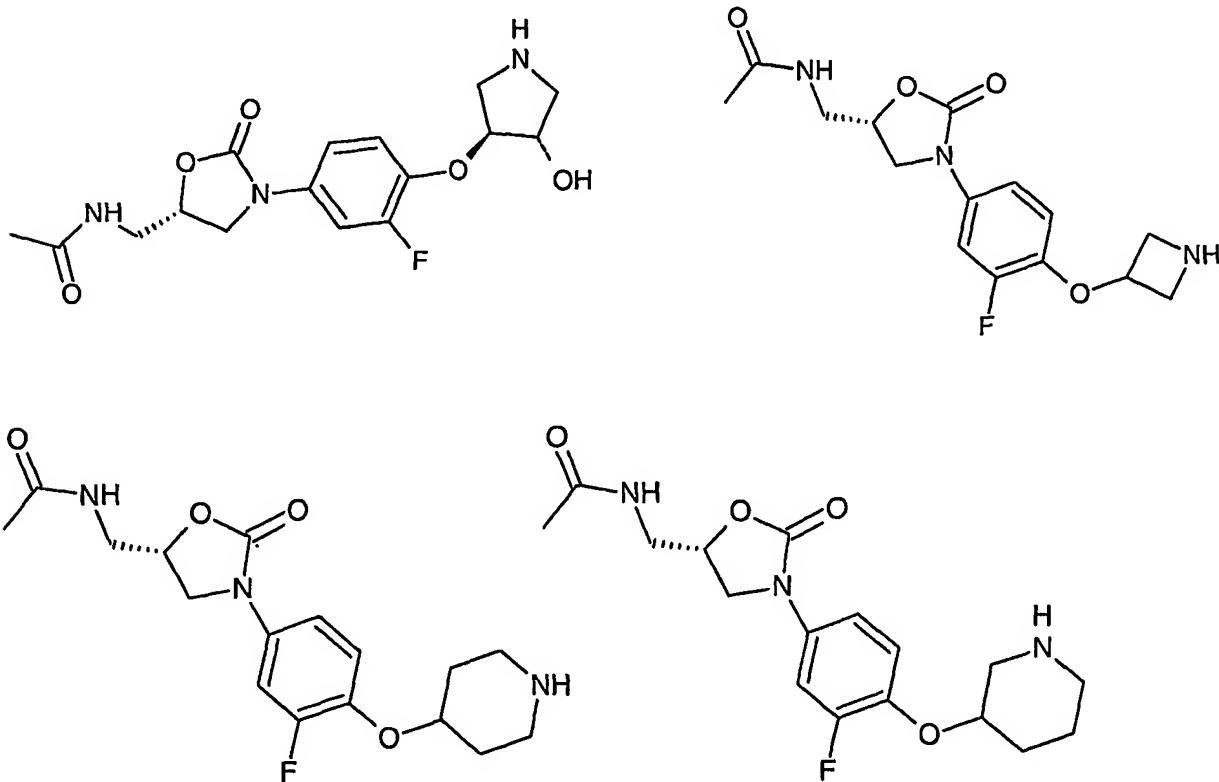
### Reaktionsbedingungen:

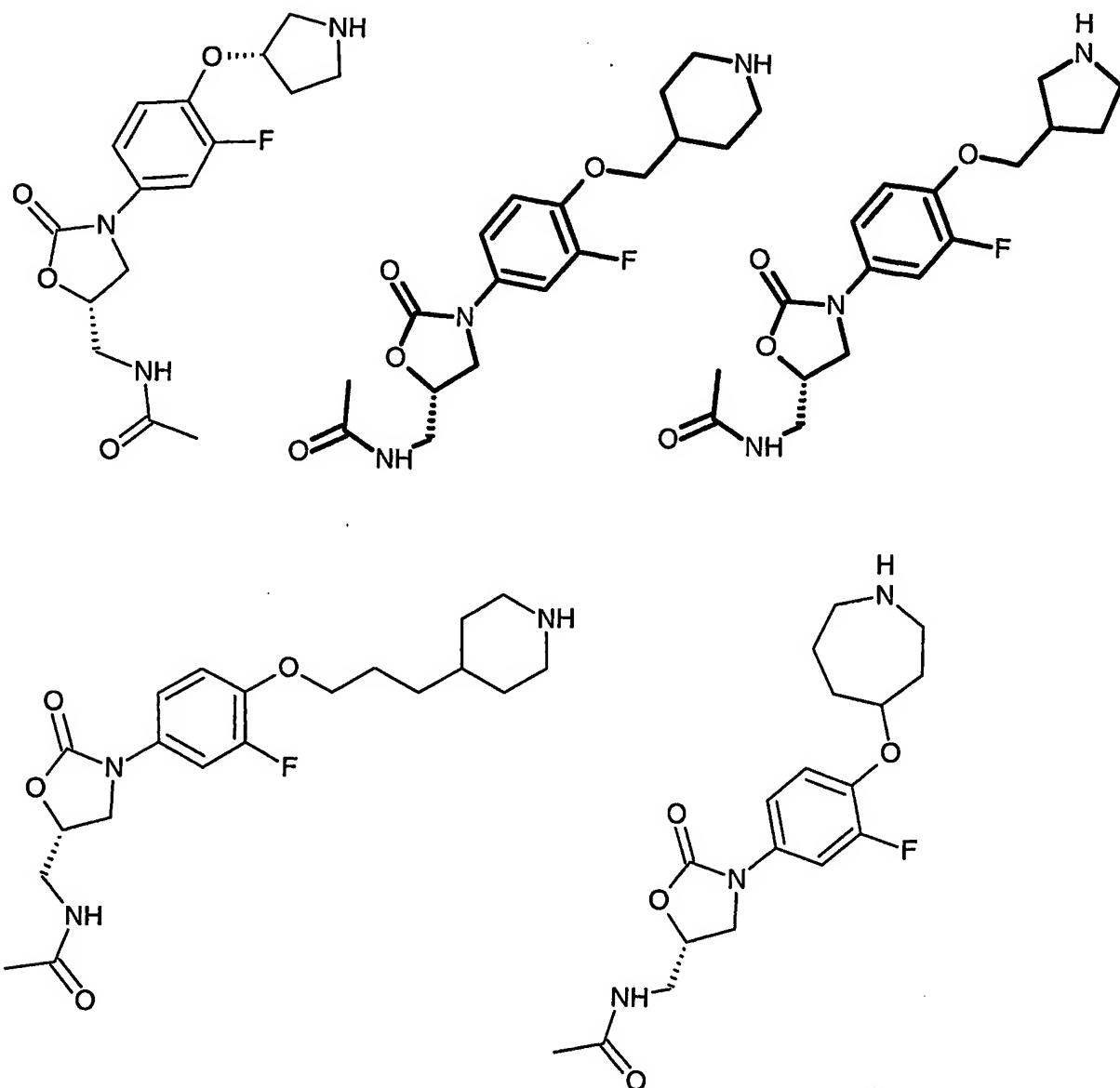
Stufe 1:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , KOH (50%), 3h, RT; 97%. Stufe 2:  $\text{H}_2$ , Pt/C, 20h, RT; anschliessend Cbz-Cl, Aceton/Wasser,  $\text{NaHCO}_3$ , 12h, RT, 98%. Stufe 3: n BuLi, -60°C, 24h, 80%. Stufe 4:  $\text{MsCl}$ , TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 100%. Stufe 5:  $\text{NaN}_3$  in DMF, 90°C, kat.  $\text{Bu}_4\text{NI}$ , 5h, 90%. Stufe 6:  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , THF, MeOH, 24h, anschliessend AcOH,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , RT, 2h, 70%. Stufe 7: DMF, NaH, 70°C, 12h, 75%. Stufe 8:  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ,

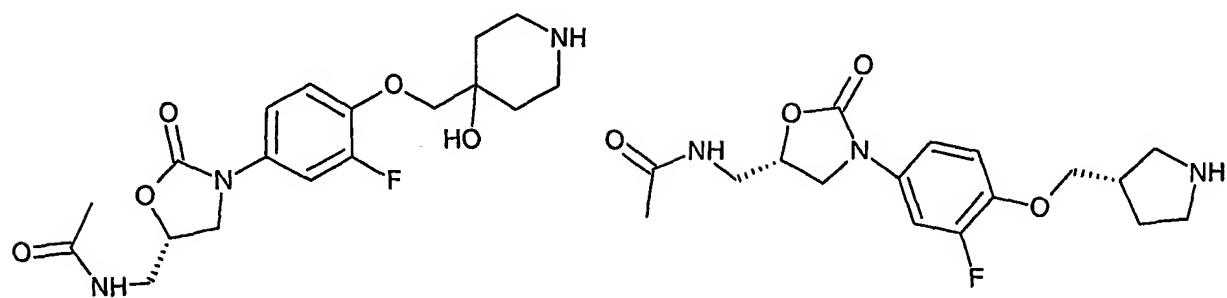
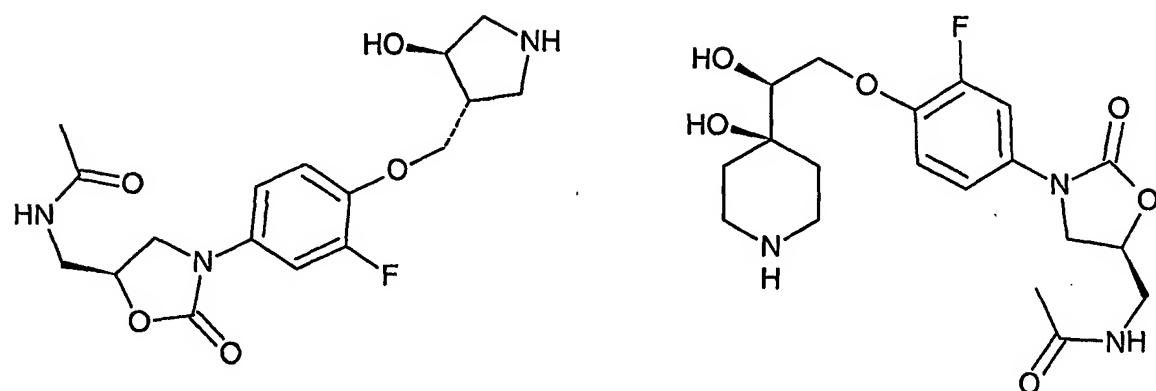
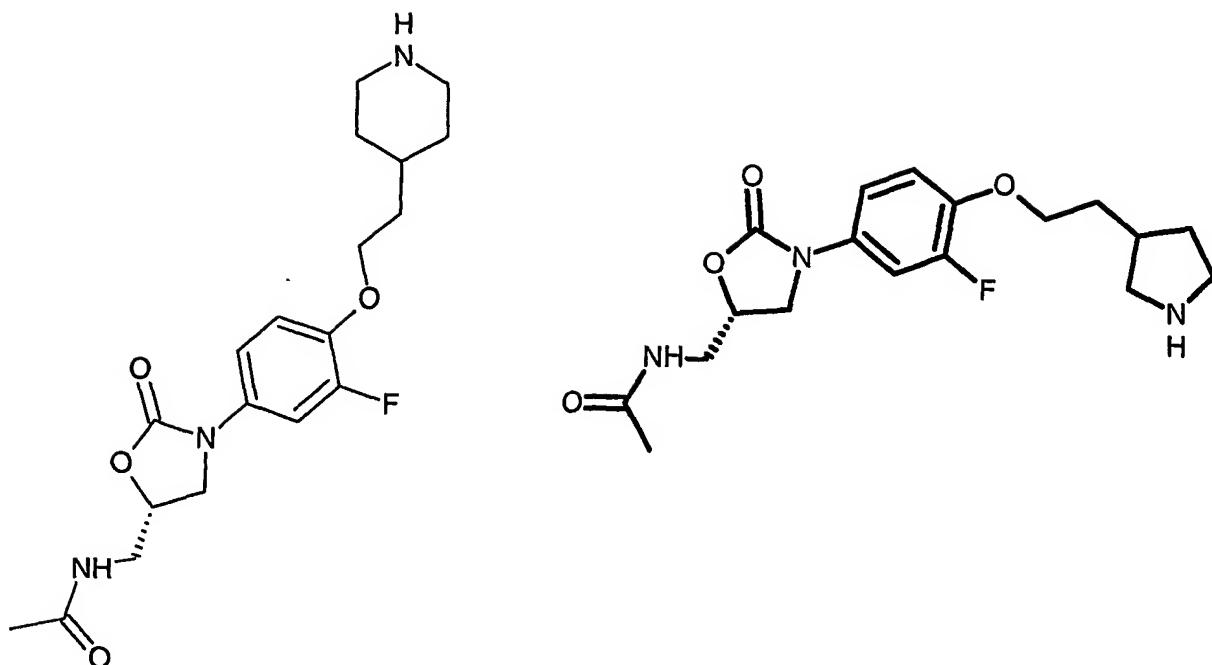
MeOH, THF, 24h, RT, 100%. Stufe 9: N-Methylpyrrolidinon, 1-Cyclopropyl-7-chloro-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthydrin-3-carbonsäure (kommerziell erhältlich), TMSCl, Hünig Base oder K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 80°C, 5h, 80%.

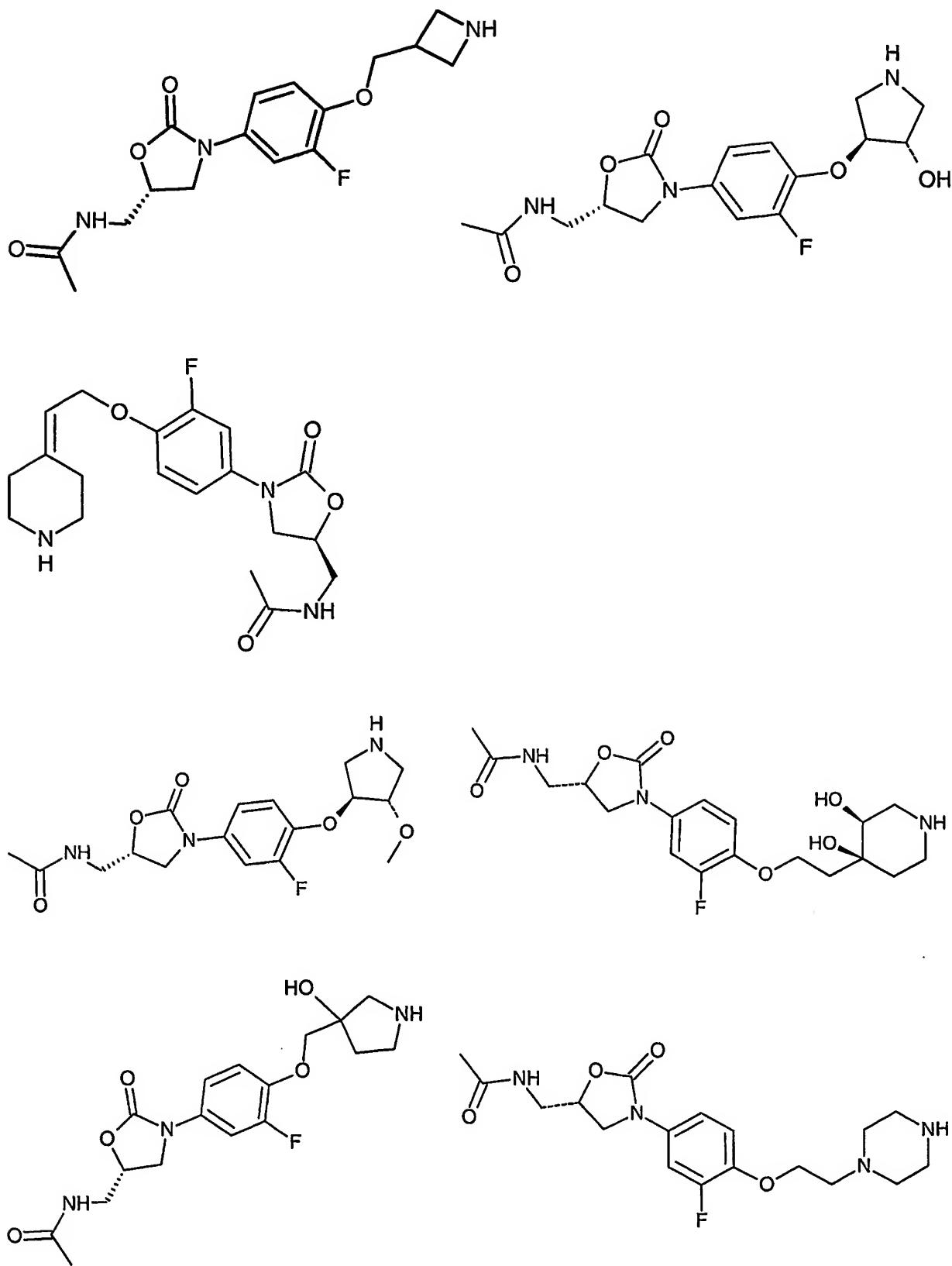
Bei keiner dieser Stufen ist eine chromatographische Trennung nötig.

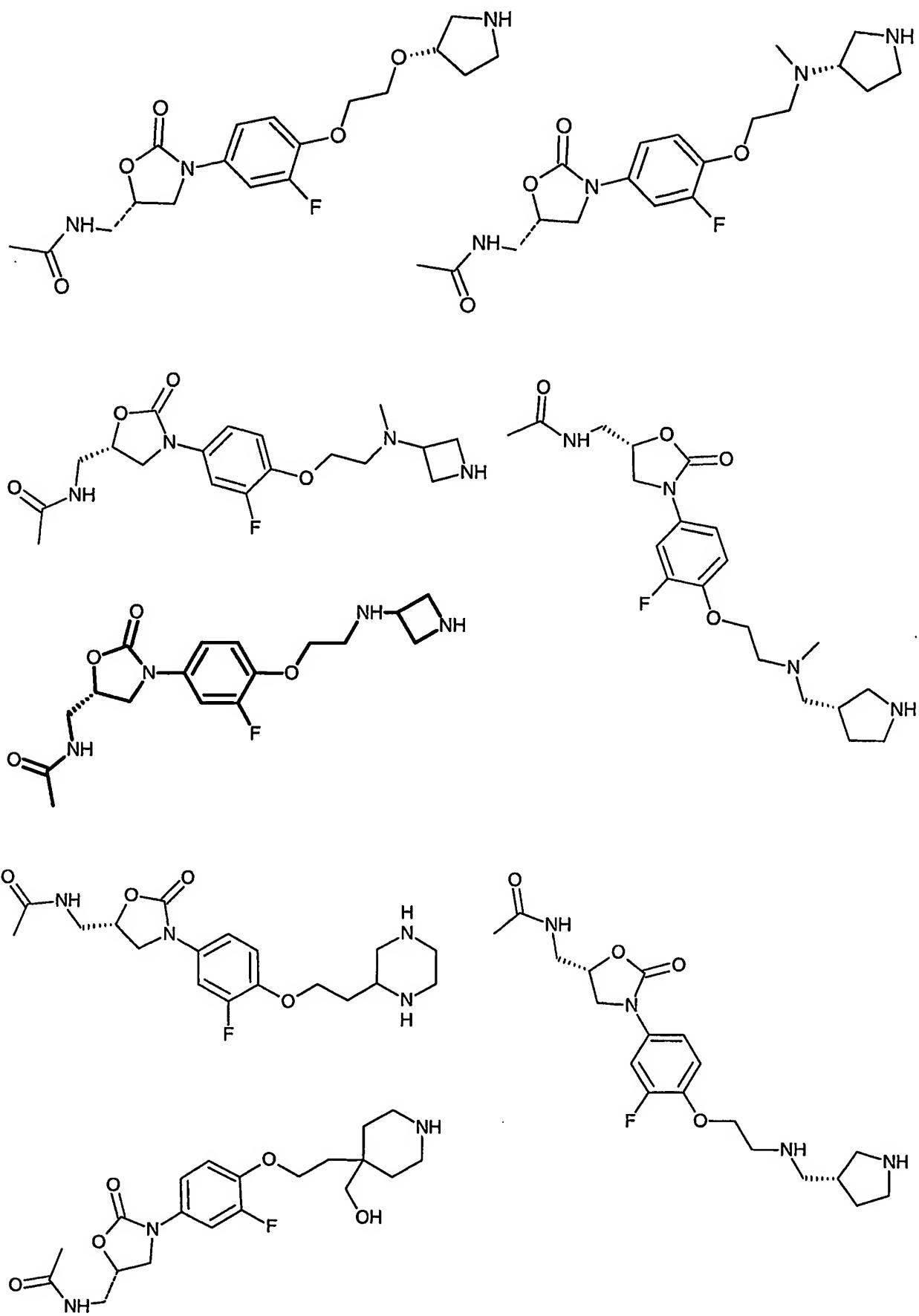
Die folgenden Verbindungen (ZP) bzw. (X) wurden analog zu den oben beschriebenen Verfahren unter Verwendung von geeigneten Startmaterialien hergestellt. Bei Verbindungen, die freie OH Gruppen enthalten, wurden ferner Verbindungen hergestellt, bei denen diese OH Gruppen mit Schutzgruppen (z.B. Acetat, Benzoat, MOM-Ether oder Isopropyliden) versehen sind.

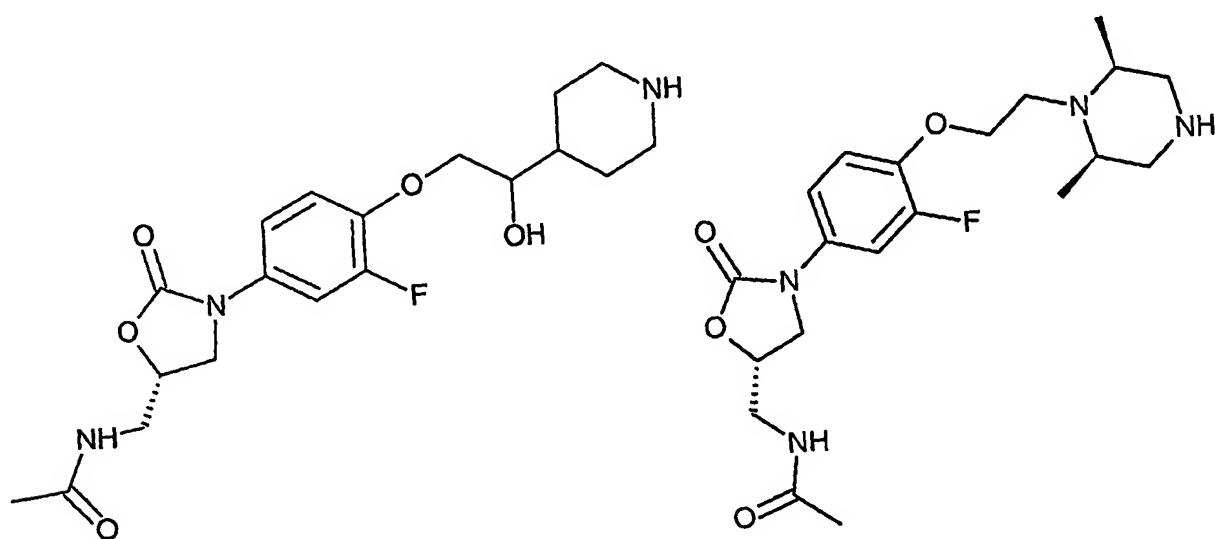
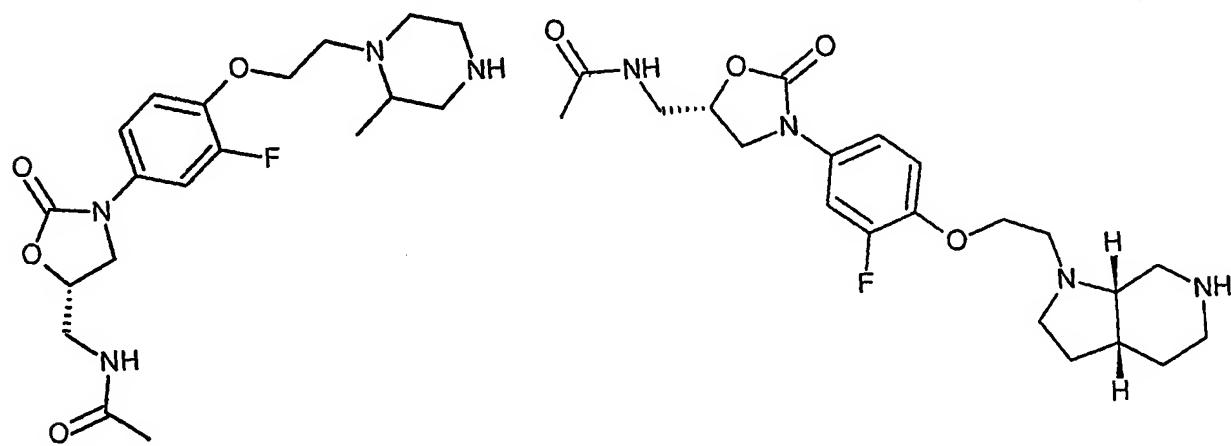
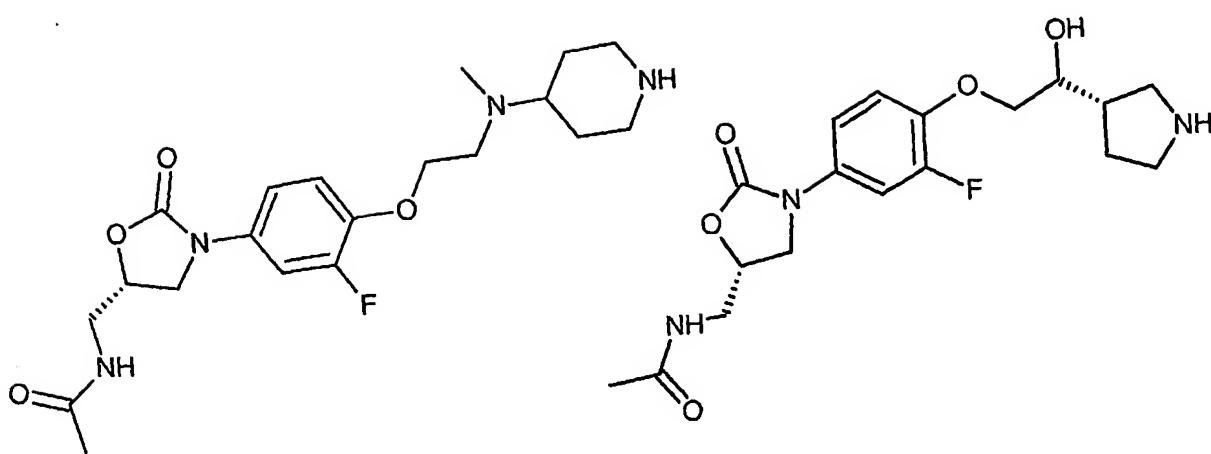


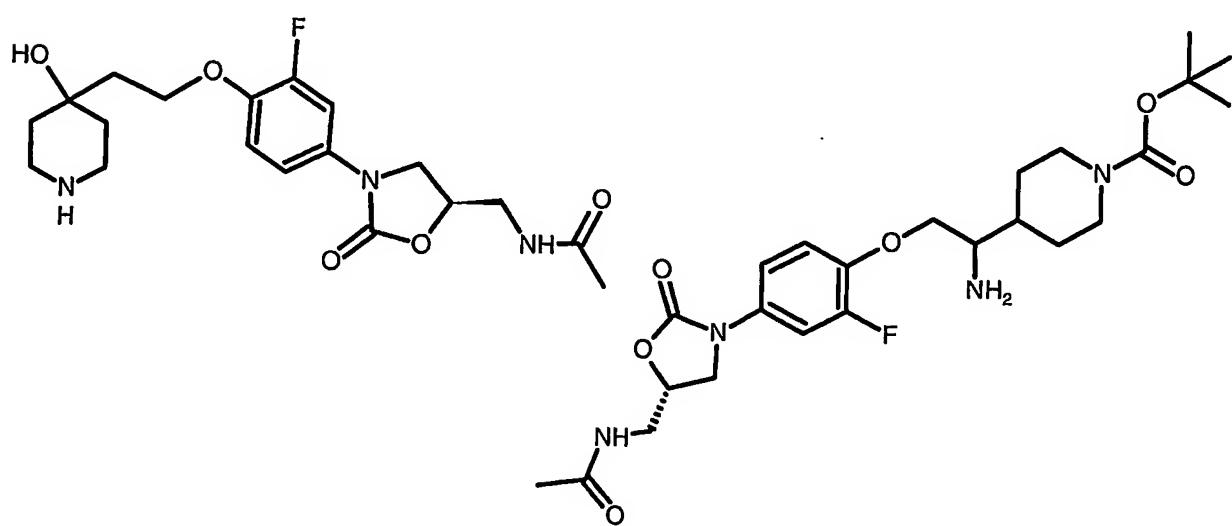
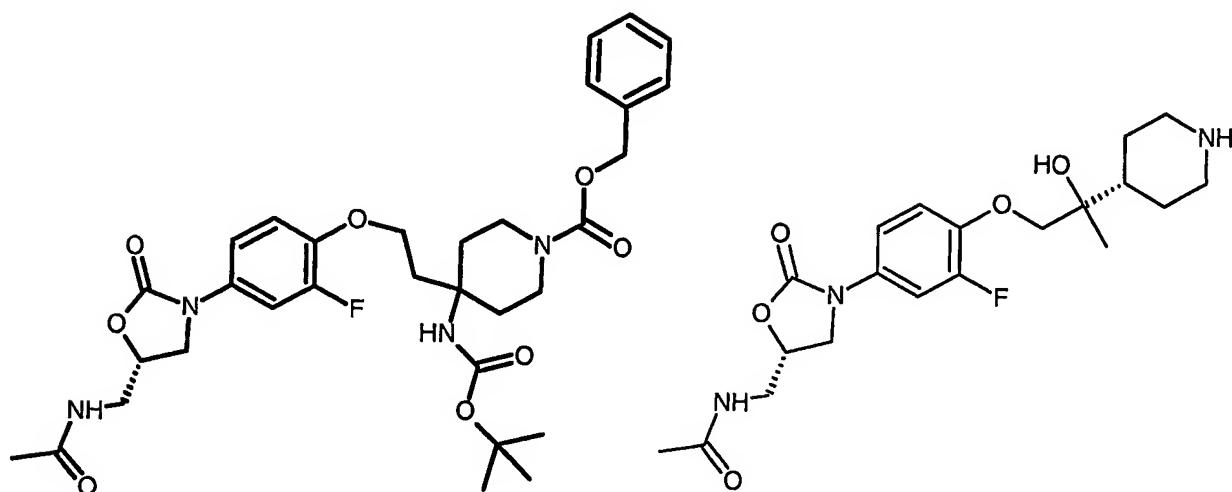
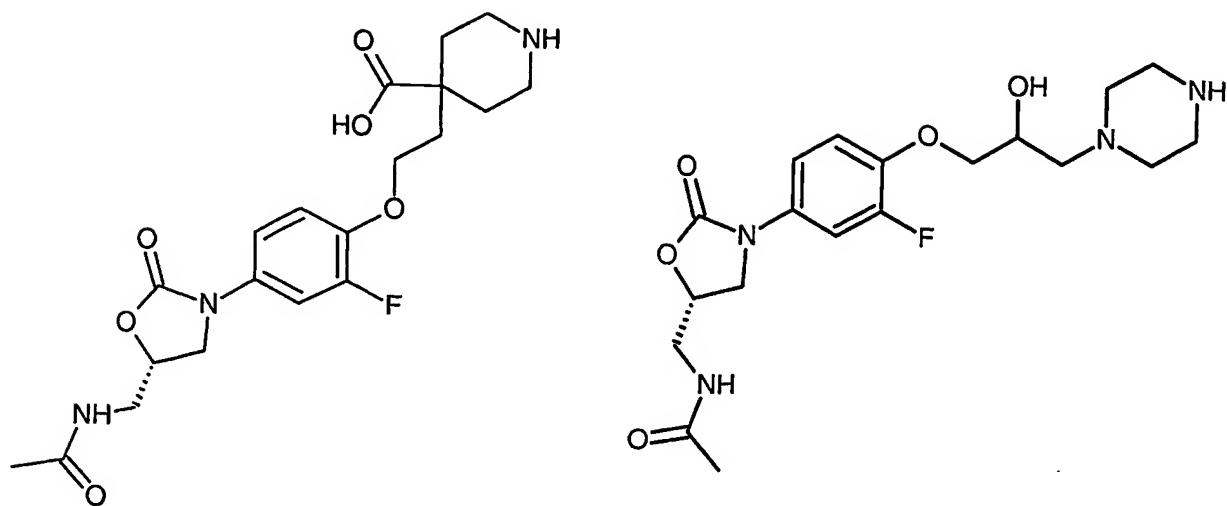


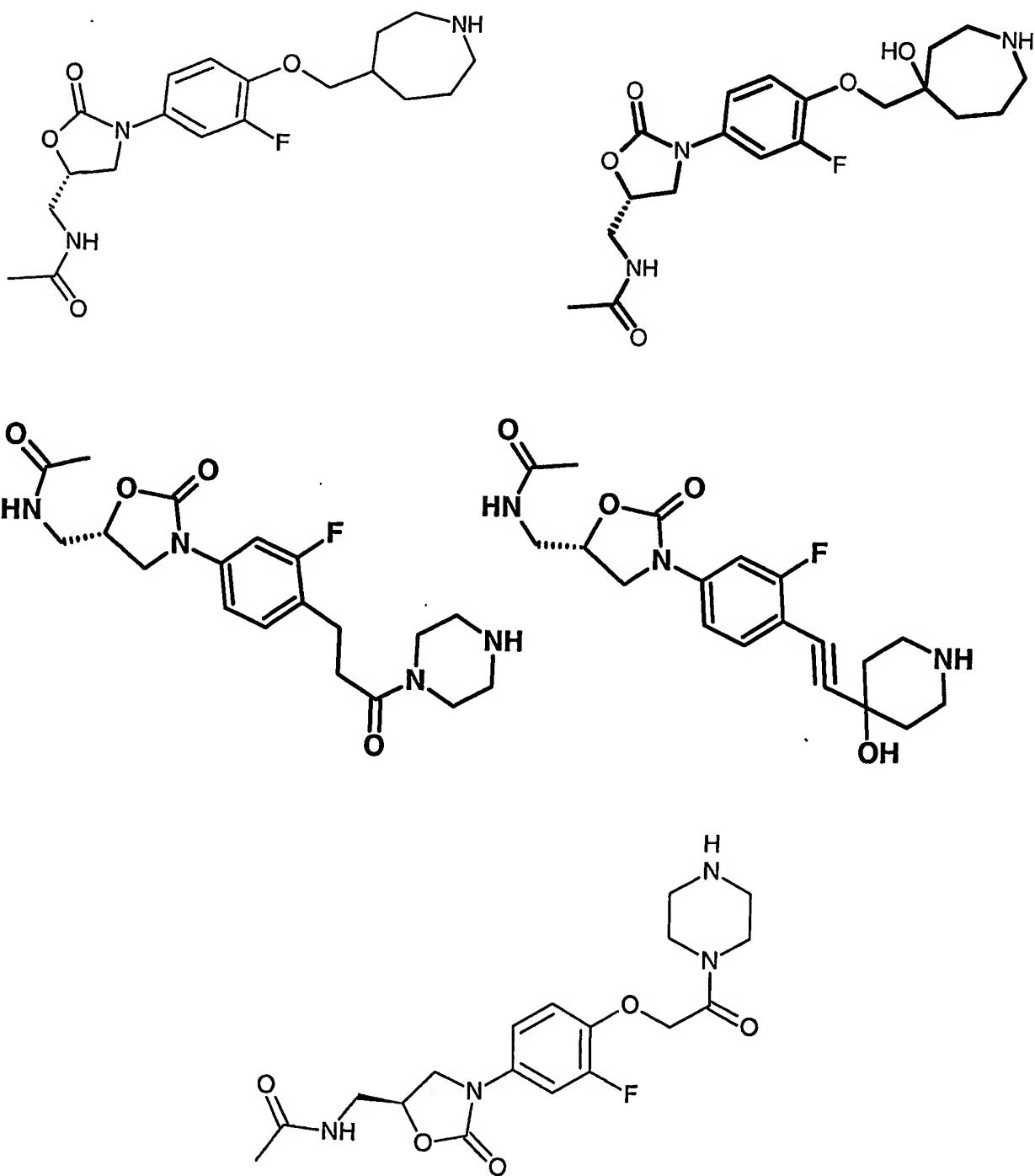






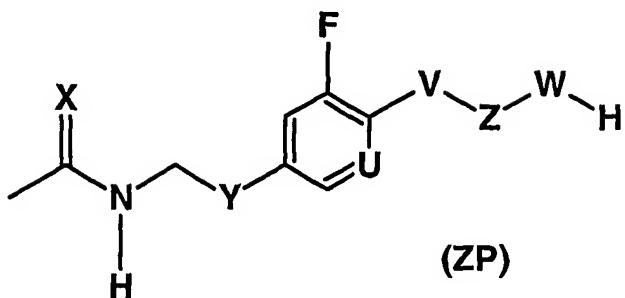






**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der Formel (ZP)



wobei

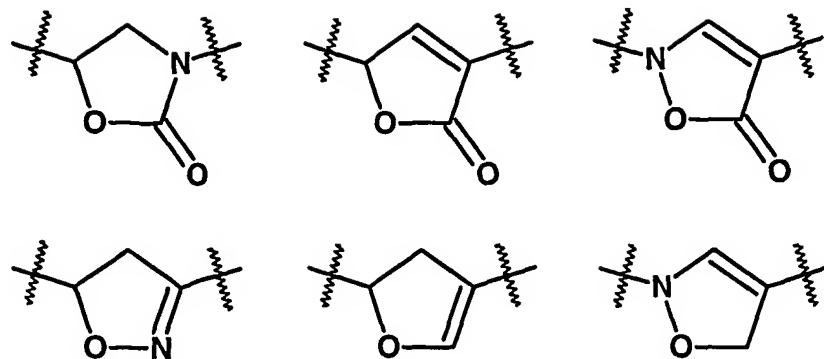
U ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist;

V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ist;

W eine Bindung, ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Gruppe der Formel NR<sup>8</sup>, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylen-, Heterocycloalkylen-, Alkylcycloalkylen-, Heteroalkylcycloalkylen-, Arylen-, Heteroarylen-, Aralkylen oder Heteroaralkylengruppe ist;

X ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom ist;

Y aus folgenden Gruppen ausgewählt ist:



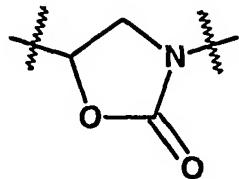
Z eine gegebenenfalls substituierte Alkylen-, Alkenylen-, Alkinylen-, Heteroalkylen-, Cycloalkylen-, Heterocycloalkylen-, Alkylcycloalkylen-, Heteroalkylcycloalkylen-, Arylen-, Heteroarylen-, Aralkylen oder Heteroaralkylengruppe ist;

die Reste  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein gegebenenfalls substituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest sind;

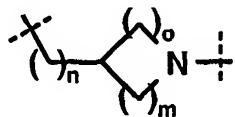
$R^8$  ein Wasserstoffatom, ein gegebenenfalls substituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei U eine CH-Gruppe ist.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei  $R^6$  und  $R^7$  Wasserstoffatome sind.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei V ein Sauerstoffatom ist.
  
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei Y die folgende Formel aufweist:

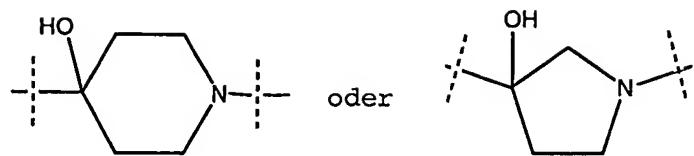


6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei W eine gegebenenfalls substituierte Heterocycloalkylengruppe ist, die einen Ring mit 4, 5, 6 oder 7 Ringatomen enthält.
  
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei Z eine C<sub>1-4</sub> Alkylengruppe ist.
  
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei Z eine CH<sub>2</sub> oder eine CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> Gruppe ist.
  
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei Z-W zusammen eine Gruppe der Formel:

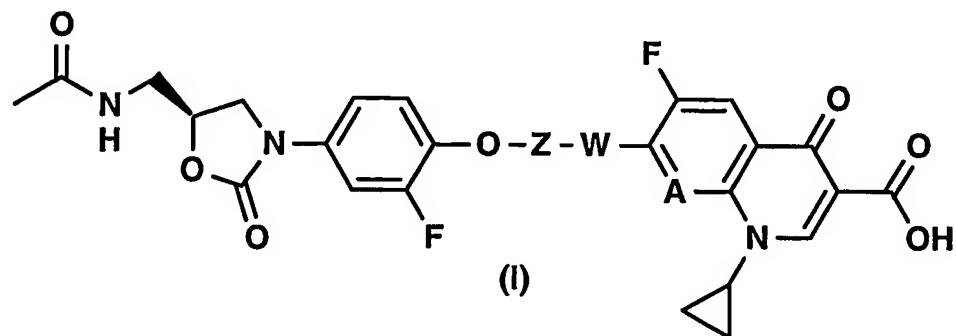


sind, wobei n gleich 1 oder 2, m gleich 1 oder 2 und o gleich 1 oder 2 ist wobei diese Gruppe gegebenenfalls durch eine OH, OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, OSO<sub>3</sub>H oder eine Heteroalkylgruppe, die mindestens eine OH, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> oder COOH Gruppe trägt, substituiert sein kann.

10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, 7 oder 8, wobei W die folgende Strukturen aufweist:



11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I):



wobei die Reste wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert sind und A ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/009858

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 C07D413/12 C07D263/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| P, X       | US 2004/132764 A1 (LOCHER HANS)<br>8 July 2004 (2004-07-08)<br>paragraph '0068!<br>examples 27-78<br>-----  | 1-11                  |
| P, X       | HUBSCHWERLEN CHRISTIAN ET AL:<br>"Structure-activity relationship in the<br>oxazolidinone-quinolone hybrid series:<br>Influence of the central spacer on the<br>antibacterial activity and the mode of<br>action."<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,<br>vol. 13, no. 23,<br>1 December 2003 (2003-12-01), pages<br>4229-4233, XP002308675<br>ISSN: 0960-894X<br>table 1<br>figure 1; compounds 5A-5N<br>-----<br>-/- | 1-11                  |

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

|  |  |
|--|--|
| Date of the actual completion of the international search  | Date of mailing of the international search report |
| 2 December 2004  | 14/12/2004   |
| Name and mailing address of the ISA<br><br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br><br>Kollmannsberger, M       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/009858

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| P, X   | WO 2004/069816 A (RANBAXY LAB LTD ; RATTAN ASHOK (IN); RUDRA SONALI (IN); RAO AJJARAPU V) 19 August 2004 (2004-08-19)<br>claim 27; example 2<br>-----                             | 1-10                  |
| X  | WO 03/032962 A (MORPHOCHEM AG FUER KOMBINATORI ; SPECKLIN JEAN-LUC (FR); HUBSCHWERLEN) 24 April 2003 (2003-04-24)<br>cited in the application<br>page 17; examples 27-30<br>----- | 1-11                  |
| X  | WO 01/46164 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC)<br>28 June 2001 (2001-06-28)<br>claim 1<br>examples 2,9,38<br>page 74, lines 25-30<br>-----  | 1,2,4,5               |
| X  | WO 01/09107 A (GORDEEV MIKHAIL F ; UPJOHN CO (US); LUEHR GARY W (US); PATEL DINESH V) 8 February 2001 (2001-02-08)<br>examples 7,9-11<br>-----                                    | 1,2,5,7,<br>8         |
| X  | WO 00/10566 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO)<br>2 March 2000 (2000-03-02)<br>examples 1,29-31,40,49<br>-----   | 1,2,4,5               |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009858

| Patent document cited in search report |    | Publication date | Patent family member(s) |               | Publication date |
|--|----|------------------|-------------------------|---------------|------------------|
| US 2004132764                          | A1 | 08-07-2004       | NONE                    |               |                  |
| WO 2004069816                          | A  | 19-08-2004       | WO                      | 2004069816 A1 | 19-08-2004       |
| WO 03032962                            | A  | 24-04-2003       | BR                      | 0213063 A     | 28-09-2004       |
|  |    |                  | CA                      | 2460572 A1    | 24-04-2003       |
|  |    |                  | WO                      | 03031443 A1   | 17-04-2003       |
|  |    |                  | WO                      | 03032962 A2   | 24-04-2003       |
|  |    |                  | EP                      | 1432705 A2    | 30-06-2004       |
| WO 0146164                             | A  | 28-06-2001       | AU                      | 2261701 A     | 03-07-2001       |
|  |    |                  | CA                      | 2395204 A1    | 28-06-2001       |
|  |    |                  | CN                      | 1434810 T     | 06-08-2003       |
|  |    |                  | EP                      | 1246810 A1    | 09-10-2002       |
|  |    |                  | JP                      | 2003518106 T  | 03-06-2003       |
|  |    |                  | MX                      | PA02006323 A  | 22-09-2003       |
|  |    |                  | WO                      | 0146164 A1    | 28-06-2001       |
|  |    |                  | US                      | 2002103377 A1 | 01-08-2002       |
| WO 0109107                             | A  | 08-02-2001       | AU                      | 773359 B2     | 20-05-2004       |
|  |    |                  | AU                      | 6377900 A     | 19-02-2001       |
|  |    |                  | BR                      | 0012742 A     | 11-06-2002       |
|  |    |                  | CA                      | 2374383 A1    | 08-02-2001       |
|  |    |                  | CN                      | 1367780 T     | 04-09-2002       |
|  |    |                  | EP                      | 1200416 A1    | 02-05-2002       |
|  |    |                  | JP                      | 2003513885 T  | 15-04-2003       |
|  |    |                  | MX                      | PA02000985 A  | 30-07-2002       |
|  |    |                  | NZ                      | 516853 A      | 28-11-2003       |
|  |    |                  | WO                      | 0109107 A1    | 08-02-2001       |
|  |    |                  | US                      | 2002169191 A1 | 14-11-2002       |
|  |    |                  | US                      | 6441005 B1    | 27-08-2002       |
| WO 0010566                             | A  | 02-03-2000       | AU                      | 748750 B2     | 13-06-2002       |
|  |    |                  | AU                      | 5783399 A     | 14-03-2000       |
|  |    |                  | BR                      | 9913225 A     | 22-05-2001       |
|  |    |                  | CA                      | 2341271 A1    | 02-03-2000       |
|  |    |                  | CN                      | 1314813 T     | 26-09-2001       |
|  |    |                  | CZ                      | 20010669 A3   | 15-08-2001       |
|  |    |                  | EP                      | 1107756 A1    | 20-06-2001       |
|  |    |                  | HU                      | 0103433 A2    | 28-01-2002       |
|  |    |                  | ID                      | 27690 A       | 19-04-2001       |
|  |    |                  | JP                      | 2002523369 T  | 30-07-2002       |
|  |    |                  | NO                      | 20010916 A    | 10-04-2001       |
|  |    |                  | NZ                      | 509867 A      | 29-08-2003       |
|  |    |                  | PL                      | 346267 A1     | 28-01-2002       |
|  |    |                  | TR                      | 200100672 T2  | 23-07-2001       |
|  |    |                  | TW                      | 572757 B      | 21-01-2004       |
|  |    |                  | WO                      | 0010566 A1    | 02-03-2000       |
|  |    |                  | US                      | 2002094984 A1 | 18-07-2002       |
|  |    |                  | ZA                      | 200101505 A   | 22-02-2002       |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/009858

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D413/12 C07D263/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| P,X        | US 2004/132764 A1 (LOCHER HANS)<br>8. Juli 2004 (2004-07-08)<br>Absatz '0068!<br>Beispiele 27-78<br>-----  | 1-11               |
| P,X        | HUBSCHWERLEN CHRISTIAN ET AL:<br>"Structure-activity relationship in the oxazolidinone-quinolone hybrid series:<br>Influence of the central spacer on the antibacterial activity and the mode of action."<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,<br>Bd. 13, Nr. 23,<br>1. Dezember 2003 (2003-12-01), Seiten<br>4229-4233, XP002308675<br>ISSN: 0960-894X<br>Tabelle 1<br>Abbildung 1; compounds 5A-5N<br>-----<br>-/- | 1-11               |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussistung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

2. Dezember 2004

14/12/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/009858

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| P,X        | WO 2004/069816 A (RANBAXY LAB LTD ; RATTAN ASHOK (IN); RUDRA SONALI (IN); RAO AJJARAPU V) 19. August 2004 (2004-08-19)<br>Anspruch 27; Beispiele 2<br>-----                          | 1-10               |
| X          | WO 03/032962 A (MORPHOCHEM AG FUER KOMBINATORI ; SPECKLIN JEAN-LUC (FR); HUBSCHWERLEN) 24. April 2003 (2003-04-24)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 17; Beispiele 27-30<br>----- | 1-11               |
| X          | WO 01/46164 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC)<br>28. Juni 2001 (2001-06-28)<br>Anspruch 1<br>Beispiele 2,9,38<br>Seite 74, Zeilen 25-30<br>-----  | 1,2,4,5            |
| X          | WO 01/09107 A (GORDEEV MIKHAIL F ; UPJOHN CO (US); LUEHR GARY W (US); PATEL DINESH V) 8. Februar 2001 (2001-02-08)<br>Beispiele 7,9-11<br>-----                                      | 1,2,5,7,<br>8      |
| X          | WO 00/10566 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO)<br>2. März 2000 (2000-03-02)<br>Beispiele 1,29-31,40,49<br>-----   | 1,2,4,5            |

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP2004/009858

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument |    | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie  |  | Datum der Veröffentlichung   |
|---|----|----------------------------|---|--|--|
| US 2004132764                                   | A1 | 08-07-2004                 | KEINE   |  |  |
| WO 2004069816                                   | A  | 19-08-2004                 | WO 2004069816 A1  |  | 19-08-2004   |
| WO 03032962                                     | A  | 24-04-2003                 | BR 0213063 A<br>CA 2460572 A1<br>WO 03031443 A1<br>WO 03032962 A2<br>EP 1432705 A2  |  | 28-09-2004<br>24-04-2003<br>17-04-2003<br>24-04-2003<br>30-06-2004   |
| WO 0146164                                      | A  | 28-06-2001                 | AU 2261701 A<br>CA 2395204 A1<br>CN 1434810 T<br>EP 1246810 A1<br>JP 2003518106 T<br>MX PA02006323 A<br>WO 0146164 A1<br>US 2002103377 A1   |  | 03-07-2001<br>28-06-2001<br>06-08-2003<br>09-10-2002<br>03-06-2003<br>22-09-2003<br>28-06-2001<br>01-08-2002   |
| WO 0109107                                      | A  | 08-02-2001                 | ÄU 773359 B2<br>AU 6377900 A<br>BR 0012742 A<br>CA 2374383 A1<br>CN 1367780 T<br>EP 1200416 A1<br>JP 2003513885 T<br>MX PA02000985 A<br>NZ 516853 A<br>WO 0109107 A1<br>US 2002169191 A1<br>US 6441005 B1   |  | 20-05-2004<br>19-02-2001<br>11-06-2002<br>08-02-2001<br>04-09-2002<br>02-05-2002<br>15-04-2003<br>30-07-2002<br>28-11-2003<br>08-02-2001<br>14-11-2002<br>27-08-2002   |
| WO 0010566                                      | A  | 02-03-2000                 | AU 748750 B2<br>AU 5783399 A<br>BR 9913225 A<br>CA 2341271 A1<br>CN 1314813 T<br>CZ 20010669 A3<br>EP 1107756 A1<br>HU 0103433 A2<br>ID 27690 A<br>JP 2002523369 T<br>NO 20010916 A<br>NZ 509867 A<br>PL 346267 A1<br>TR 200100672 T2<br>TW 572757 B<br>WO 0010566 A1<br>US 2002094984 A1<br>ZA 200101505 A |  | 13-06-2002<br>14-03-2000<br>22-05-2001<br>02-03-2000<br>26-09-2001<br>15-08-2001<br>20-06-2001<br>28-01-2002<br>19-04-2001<br>30-07-2002<br>10-04-2001<br>29-08-2003<br>28-01-2002<br>23-07-2001<br>21-01-2004<br>02-03-2000<br>18-07-2002<br>22-02-2002 |